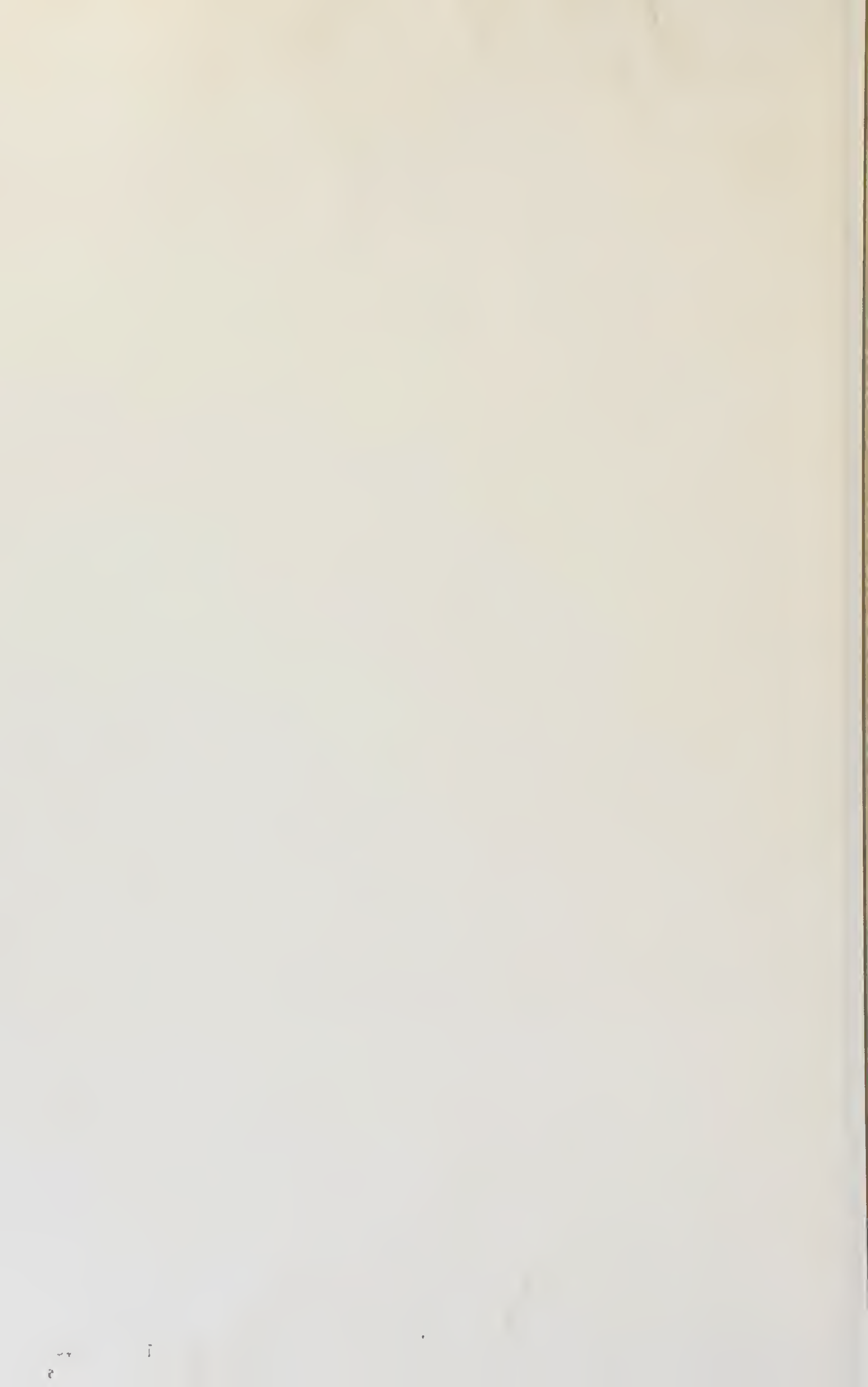






ZUR

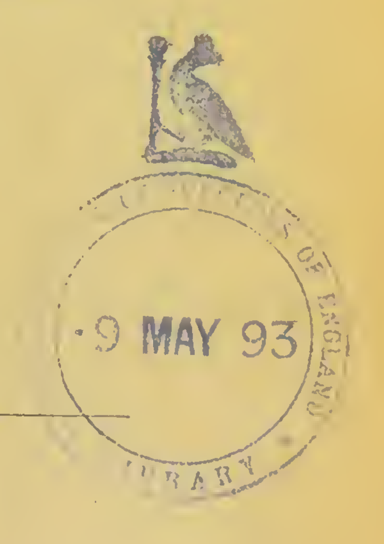
THEORIE DER HARNSÄUREBILDUNG

IM

SÄUGETHIERORGANISMUS.

VON

DR. J. HORBACZEWSKI,
Professor an der böhmischen Universität Prag.



WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1892.

Vor Kurzem veröffentlichte Herr Prof. Mareš in den Sitzungsberichten der Wiener Academie [Bd. CI. Abth. III, Jänner 1892, Monatshefte f. Chemie 1892, p. 101] einen Artikel, in welchem die von mir aufgestellte Theorie der Harnsäurebildung im Säugethierorganismus einer Kritik unterzogen wird, auf Grund welcher Verfasser dieselbe als widerlegt und unberechtigt hinstellen zu müssen glaubt, gleichzeitig aber den Anspruch der Priorität seiner schon vor 5 Jahren publicirten Theorie, denselben Vorgang betreffend, erhebt.

Um den Sachverhalt sicherzustellen, muss vor Allem constatirt werden, wie die beiden Theorien, um die es sich handelt, lauten.

Herr Prof. Mareš veröffentlichte eine Abhandlung über den Ursprung der Harnsäure im J. 1887 (Sborník lékarsky II, 1), in welcher auf Grund von an Menschen ausgeführten Versuchen die Anschauung vertreten wird, dass die Harnsäure ein Product der molecularen Veränderungen des Zellprotoplasmas, insbesondere der Verdauungsdrüsen ist. In einer zweiten Arbeit (Ebenda II, 263), in welcher der Einfluss reichlichen Wassertrinkens auf die Harnsäureausscheidung besprochen wird, sind noch einige Angaben über diese Harnsäurebildung im Protoplasma enthalten. Hier heisst es, dass durch eine reichliche, plötzliche Wasserzufuhr das Protoplasma sozusagen „betäubt" wird, z. Th. vielleicht ganz abstirbt. Aus den stickstoffhaltigen Stoffen des abgestorbenen Protoplasmas bildet sich Harnstoff, während das „betäubte" Protoplasma viel schwächere moleculare Veränderungen zeigen wird, aus welchem Grunde nach reichlicher Wasserzufuhr eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge auftreten muss. Aus den weiteren Ausführungen ergiebt sich, dass das Protoplasma desto mehr Harnsäure erzeugen

muss, je besser genährt, je resistenter und intensiver thätig dasselbe ist.

Auf Grund zahlreicher Beobachtungen von Anderen und mir gelangte ich zur Anschauung, dass die Harnsäure ein Zerfallsproduct nucleïnhaltiger Gewebsbestandtheile ist [Sitzungsber. der Wiener Academie, Bd. C, Abth. III, April 1891].

Zu meiner grossen Ueberraschung publicirte nun Herr Prof. Mareš [Časopis česk. lékaru 1891, No. 49] einen Artikel, in welchem einfach behauptet wird, dass das Resultat seiner oben eswähnten Arbeit mit dem meinigen vollkommen übereinstimmt, nämlich dass die Harnsäure ein Zerfallsproduct der Körpergewebe ist. Er beschwerte sich daher darüber, dass in meiner Abhandlung von seiner völlig identischen Theorie keine Erwähnung geschah. Wäre diese Theorie nicht gehörig bewiesen, so hätte ich dieselbe einer Kritik unterziehen sollen.

In Folge dessen sah ich mich gezwungen, auf diese Einwände zu antworten (Ebenda No. 50). Auf Grund wörtlicher Citate aus den Abhandlungen des Herrn Prof. Mareš machte ich zunächst darauf aufmerksam, dass unsere Theorien ganz verschieden seien und entsprach seinem Wunsche, mich über seine Theorie zu äussern, indem ich die Gründe anführte, warum dieselbe nicht als erwiesen betrachtet werden kann.

Herr Prof. Mareš antwortete hierauf in einem zweiten Artikel (Ebenda No. 51), dass meine gegen seine Theorie vorgebrachten Einwände belanglos seien und dass dieselbe daher erwiesen sei. Derselbe Herr Prof. Mareš, welcher im ersten Artikel behauptete, dass meine Theorie mit der seinigen identisch sei, behauptet nun nach 2 Wochen, dass meine Theorie jeder Grundlage entbehre. Beide Theorien seien übrigens im Principe gleich, und es wird wieder der Vorwurf erhoben, dass seine Arbeit von mir verschwiegen wurde. Mit Rücksicht auf die in dieser Abhandlung inaugurirte, verletzende Art der Polemik sah ich mich veranlasst, zu erklären, dass ich nicht in der Lage bin, an der weiteren Discussion theilzunehmen. [Ebenda 1892, No. 1.]

Herr Prof. Mareš begnügte sich mit diesem Erfolge nicht — es beliebte ihm, die Polemik auch in die Sitzungsberichte der Wiener

Academie zu übertragen (l. c.), wofür ich jede Verantwortung ablehnen muss. Nach dem Ablehnen weiterer Discussionen mit Herrn Prof. Mareš gehe ich nur ungern daran, auf seine Auseinandersetzungen einzugehen — sehe mich aber gezwungen, das zu thun, weil den Lesern der genannten Sitzungsberichte die frühere Polemik nicht bekannt ist.

Zunächst sei es gestattet, die von Herrn Prof. Mareš geübte Kritik meiner Hypothese zu besprechen.

In derselben wird nichts Thatsächliches vorgebracht, sondern die Begründung meiner Hypothese wird in einer Weise ausgelegt, dass das Wichtigste entweder gar nicht, oder nur als nebensächlich angeführt, während das weniger Wichtige, was für sich allein meine Hypothese nicht begründen kann, aber derselben doch nicht widerspricht, als die angebliche Hauptstütze derselben angeführt und dann die ganze Hypothese als unberechtigt erklärt wird, gegen welche Art der Polemik ich mich verwahre.

Meine Hypothese der Harnsäurebildung beim Säugethiere gründet sich auf folgenden Thatsachen:

Beim Zerfalle nucleïnhaltiger Körpergewebe ausserhalb des Körpers, der durch einen geringen Grad von Fäulniss oder durch siedendes Wasser bewerkstelligt wird, werden Producte abgespalten, die Harnsäure liefern.

Eine Thatsache ist ferner, dass auch im Organismus nucleïnhaltige Elemente zerfallen — man ist daher berechtigt, anzunehmen, dass auch bei diesem Zerfalle im Organismus Harnsäure entsteht.

In der Norm zerfallen im Körper hauptsächlich nur Leucocyten — es wird daher die Annahme gemacht, dass in der Norm die Harnsäure hauptsächlich nur aus den zerfallenden Leucocyten entsteht.

Die Thatsache, dass bei der Leukämie, bei welcher weisse Blutkörperchen massenhaft zerfallen, die Harnsäureausscheidung constant bedeutend vermehrt ist, bestätigt diese Annahme.

Die weitere Thatsache, dass das Chinin, welches die Production und den Zerfall der Leucocyten hemmt, auch die Harnsäurebildung herabsetzt, bestätigt wieder diese Annahme.

Aehnliches gilt vom Atropin.

Die weitere Thatsache, dass bei Ermangelung einer Verdauungsleucocytose eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung auch nach Fleischgenuss in derselben Weise nicht auftritt wie bei Leuten, die eine Verdauungsleucocytose aufweisen, stützt auch diese Annahme.

In vielen pathologischen Zuständen, wie Fieber, Inanition, Phosphorvergiftung, Cachexien u. s. w., zerfallen auch nucleïnhaltige Körpergewebe — man ist daher berechtigt, anzunehmen, dass in diesen Fällen aus den Zerfallproducten auch dieser Elemente Harnsäure entsteht. Die Thatsache, dass in allen diesen Fällen die Harnsäurebildung vermehrt ist, bestätigt die obige Annahme.

Durch die erwähnten Thatsachen allein ist die aufgestellte Hypothese begründet.

Alles das erwähnt aber Herr Prof. Mareš in seiner Abhandlung gar nicht und befasst sich nur mit Versuchsergebnissen, die für sich allein die Hypothese nicht begründen können, die er aber als Hauptgrundlage derselben proclamirt. Durch ein solches Vorgehen kann der Leser nur irregeführt werden.

Um die Hypothese weiter zu begründen, wurden Versuche angestellt, ob aus dem in den Organismus eingeführten Nucleïn Harnsäure entsteht. Diese Versuche ergaben zwar eine vermehrte Harnsäureausscheidung — weitere Versuche zeigten aber, dass das Nucleïn eine Leucocytose hervorruft und aus diesem Grunde wurde besonders hervorgehoben, dass aus diesen Versuchen nicht geschlossen werden kann, dass das Nucleïn, welches man in den Körper einführt, direct Harnsäure liefert — diese letztere könnte auch von Leucocyten herstammen. Herr Prof. Mareš kennt diese von mir ausgesprochene Reserve, nimmt aber doch keinen Anstand, zu behaupten, dass erst er das „gezeigt“ hat.

Wenn auch diese Versuche mit Einverleibung des Nucleïns in den Organismus kein unzweideutiges Resultat ergeben haben, so ist doch klar, dass dieselben der Hypothese gar nicht widersprechen, sondern sich mit derselben im besten Einklange befinden.

Eine Reihe von Beobachtungen betrifft das Verhältniss des Leucocytengehaltes des Blutes und der ausgeschiedenen Harnsäuremenge. Diesbezüglich ergaben alle Beobachtungen, dass in allen

Fällen, wenn der Leucocytengehalt des Blutes steigt auch die Harnsäureausscheidung steigt. Das ist eine Thatsache. Die Versuche mit Nucleïn und Pilocarpin ergaben zwar, dass die Steigerung der Harnsäureausscheidung relativ schwächer ist, als diejenige nach Eiweisszufuhr, wenn auch in beiden Fällen numerisch gleich starke Leucocytosen bestehen — die Thatsache bleibt aber bestehen, dass jede Steigerung des Leucocytengehaltes des Blutes eine Steigerung der Harnsäureausscheidung zur Folge hat.

Herr Prof. Mareš stellt nun darüber Betrachtungen an, und kommt schliesslich auf Grund derselben zu der Behauptung, dass der Parallelismus zwischen der Leucocytenmenge des Blutes und der ausgeschiedenen Harnsäuremenge nicht nachgewiesen wurde und vorläufig überhaupt nicht nachweisbar ist.

Es ist unerklärlich, was Herr Prof. Mareš dazu berechtigt, eine derartige Behauptung aufzustellen, nachdem alle Versuche das oben erwähnte Resultat ergaben und es sich somit um eine festgestellte Thatsache handelt, die durch ein solches Vorgehen nun verdreht wird.

Wenn in der Norm ausser den Leucocyten auch Epithelien zu Grunde gehen, aus denen Harnsäure entstehen kann, so ändert das an der Sache doch gar nichts. Diesen Umstand habe ich übrigens in meiner Arbeit auch hervorgehoben und meinte, dass die Leucocyten des Blutes hauptsächlich das Material zur Harnsäurebildung liefern, da die Menge der in der Norm zerfallenden anderen Gewebselemente nach unseren jetzigen Kenntnissen nur unbedeutend sein muss. Sollte es sich erweisen, dass auch in der Norm andere Gewebselemente in reichlicherem Maasse zerfallen, wozu aber vorläufig Anhaltspuncte gänzlich fehlen, so wäre das für meine Hypothese doch von gar keinem Nachtheil.

Die in Rede stehende Thatsache, dass mehr Harnsäure ausgeschieden wird, wenn der Leucocytengehalt des Blutes steigt, kann, wie Herr Prof. Mareš hervorhebt, und was übrigens selbstverständlich ist, auf verschiedene Weise erklärt werden. Jener Parallelismus muss vor Allem auch kein direct causaler sein. Besteht jedoch diese Causalität, so kann die Thatsache selbst auf verschiedene Weise erklärt werden.

Meine Aufgabe kann nur darin bestehen, diese Thatsache in einer zulässigen Weise mit meiner Hypothese der Harnsäurebildung in Einklang zu bringen.

Wenn Herr Prof. Mareš meint, dass es wahrscheinlicher ist, dass die vermehrte Harnsäure als „Nebenproduct“ der Leucocytenbildung auftritt, als die von mir gegebene Deutung, dass dieselbe ein Zerfallsproduct dieser in reichlicherem Maasse gebildeten und dann zu Grunde gegangenen Elemente repräsentirt, so kann ich nur bemerken, dass mir für die Zulässigkeit dieser Annahme nicht die geringsten Anhaltspuncte bekannt sind und Herr Prof. Mareš führt auch gar keine an.

Meine Annahme beruht darauf, dass die in grösserer Menge gebildeten Leucocyten in wenigen Stunden nach dem Auftreten der Leucocytose aus dem Blute wieder verschwinden, indem dieselben zerfallen, und dieser Zerfall kann auch ebenso wie deren Bildung durch Zählung sicher gestellt werden.

Da ich weiss, dass beim Zerfalle nucleïnhaltiger Elemente ausserhalb des Körpers Harnsäure entsteht, so ist es zulässig, die Harnsäurebildung von diesem Zerfalle herzuleiten. Nun können mehr Leucocyten dem Zerfalle dann anheimfallen, wenn mehr gebildet werden, während bei einem geringen Leucocytenbestande des Blutes dieselben auch nur in geringer Menge zerfallen könnten. Es ist daher die Meinung nicht ungerechtfertigt, dass bei einem grösseren Leucocytengehalte des Blutes auch mehr Leucocyten dem Zerfalle anheimfallen werden und daher auch mehr Harnsäure gebildet werden wird.

Dass diese Erklärung vollkommen ungezwungen und zulässig ist und sich in bester Uebereinstimmung mit meiner Hypothese befindet, ist doch klar und mehr wurde von mir auch nicht behauptet. Werden noch andere beobachtete Thatsachen, so z. B. die Chininwirkung, die Atropinwirkung, die Verhältnisse bei der Leukämie, die Verhältnisse bei Mangel einer Verdauungsleucocytose, sowie die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen, die mit Zerfall der Körpergewebe einhergehen in Betracht gezogen, so kann man nicht zweifeln, dass wenigstens jetzt diese Erklärung die meiste Berechtigung besitzt.

Der weitere Einwand des Herrn Prof. Mareš ist, „dass die einzige thatsächliche Grundlage der Theorie“, dass nämlich bei der Fäulniss nucleïnhaltiger Gewebe Harnsäure entsteht, physiologisch auch nicht verwerthbar ist.

Zunächst muss bemerkt werden, dass die Behauptung des Herrn Prof. Mareš, dass der Fäulnissversuch die einzige thatsächliche Grundlage der Theorie sei, der Wahrheit nicht entspricht. Herr Prof. Mareš hat die übrigen und zwar wichtigsten Thatsachen einfach nicht angeführt, wie oben erwähnt wurde.

Der Fäulnissversuch ist nach der Meinung des Herrn Prof. Mareš aus dem Grunde nicht verwerthbar, weil für die Bildungsweise der Harnsäure im Thierkörper aus Nucleïn „es an der Fäulniss fehlt,“ ebenso wie für die Bildungsweise derselben aus Harnstoff und Glycocoll es im Körper an der „erforderlichen Hitze“ fehlt.

Zu dieser naiven Belehrung muss Folgendes bemerkt werden:

Ebenso wie v. Knieriem noch im J. 1877 die Harnsäurebildung im Organismus der Vögel aus Glycocoll constatiren konnte, ohne dass die Vögel auf die erforderliche Hitze gebracht werden müssten, und ebenso wie die Synthese der Hippursäure aus Glycocoll und Benzoësäure, die der Chemiker nur durch hohe Temperatur bewerkstelligen kann, nicht nur durch den ganzen Organismus, oder durch eine intacte Niere, sondern sogar durch einen Organbrei bei gewöhnlicher Temperatur vollbracht wird, von welchen interessanten Thatsachen, die allgemein bekannt sind, auch ein Fachkritiker Kenntniss haben sollte, ebenso steht der Annahme der der Fäulniss analogen Processe im Organismus gar Nichts im Wege, da die Fäulniss in der Hauptsache ein hydrolytischer Process ist und solche Processe im Organismus vor sich gehen.

Es ist eine Thatsache, dass im Organismus ebensolche Spaltungen, wie durch Fäulniss zu Stande kommen und man ist daher berechtigt, an die Möglichkeit einer ähnlichen Spaltung des Nucleïns im Organismus wie derjenigen durch Fäulniss zu denken.

Schliesslich sei hier noch bemerkt, dass weitere Versuche, die seinerzeit mitgetheilt werden sollen, ergaben, dass aus frischen thierischen Organen auch durch Einwirkung von Salzlösungen, ja

durch Wasser, ebenso wie durch Fäulniss Körper erhalten werden können, die Harnsäure liefern. Diese Versuchsbedingungen dürften auch demjenigen, der der Fäulniss analoge Processe im Thierkörper für unmöglich hält, so ziemlich genügen.

Im Anschlusse noch eine Bemerkung über den Umstand, warum nach meiner Hypothese angenommen wird, dass die Harnsäure ein Zerfallsproduct nucleïnhaltiger Elemente ist, weil Herr Prof. Mareš die Sache so darstellt, als wäre diese Annahme gar nicht nothwendig und willkürlich.

Vor Allem ergaben Versuche ausserhalb des Körpers, dass man frische Organe (Milzpulpa) mit frischem Blute durch mehrere Stunden auf Bruttemperatur erwärmen kann, ohne dass sich Harnsäure bildet. Sobald aber dieses Gemisch zu faulen anfängt, bildet sich dieselbe. Blut und Blutserum sind nach den jetzigen Erfahrungen Menstrua, in welchen Gewebselemente durch längere Zett intact, ja sogar am Leben erhalten werden können. Unter diesen Umständen bildet sich aber keine Harnsäure. Wirkt die Fäulniss, siedendes Wasser [oder Salzlösungen oder nur viel Wasser] ein, so können aus den Organen Körper erhalten werden, die Harnsäure liefern. Dabei zerfallen aber die Gewebselemente. Harnsäure bildet sich demnach ausserhalb des Körpers nur dann, wenn die Gewebselemente zerfallen.

Als Bedingung für die Harnsäurebildung im Organismus musste ein Zerfall der Gewebselemente nothwendiger Weise auch angenommen werden, und zwar nicht nur auf Grund der erwähnten Versuche ausserhalb des Körpers, sondern auch in Anbetracht des Umstandes, dass es gar nicht möglich ist, die bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung in vielen pathologischen Fällen, von denen früher die Rede war, anders zu erklären. Alle diese Processe gehen mit einem Zerfalle der Gewebselemente einher — es stimmen somit diese Bedingungen, unter welchen vermehrte Harnsäurebildung im Körper stattfindet, mit den Versuchsbedingungen ausserhalb des Körpers überein.

So viel sei bemerkt über die Kritik des Herrn Prof. Mareš. Im Uebrigen überlasse ich die Frage, ob durch dieselbe meine Hypothese sich als unberechtigt erwies, dem Urtheile der Fachmänner.

Ich wende mich zur Besprechung der Theorie des Herrn Prof. Mareš, die dahin lautet, dass die Harnsäure ein Product molecularer Veränderungen im Protoplasma, insbesondere der Verdauungsdrüsen ist. Herr Prof. Mareš gründet seine Theorie, wie er selbst angiebt, auf folgende Ergebnisse: 1. Dass die Harnsäuremenge im Hungerzustande individuell constant ist. 2. Dass die Harnsäure nach Fleischgenuss schon in den ersten Stunden vermehrt erscheint, während die Harnstoffvermehrung erst später auftritt und 3. dass das Pilocarpin eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung verursacht.

Alle diese Thatsachen können in sehr verschiedenem Sinne gedeutet werden. Das gilt von der Constanz der Harnsäureausscheidung im Hungerzustande als auch von der Thatsache, dass die Hauptmenge der Harnsäure bald nach dem Fleischgenusse ausgeschieden wird, ebenso auch von der Pilocarpinwirkung, welche Thatsachen ich durch die Menge der dem Zerfalle anheimgefallenen Leucocyten erkläre.

Wenn auch keine von den vom Herrn Prof. Mareš angeführten Thatsachen derart beschaffen ist, dass dieselbe in der von ihm angegebenen Weise gedeutet werden müsste, so ist dagegen doch nichts einzuwenden, wenn Herr Prof. Mareš diese Thatsachen so deutet, wie er es gethan — jedoch muss diese seine Deutung mit anderen Thatsachen unbedingt übereinstimmen. Erweist es sich jedoch, dass diese Deutung anderen Thatsachen widerspricht, dann wird die ganze Hypothese hinfällig und hat keine Berechtigung.

Ich habe Herrn Prof. Mareš in meiner erwähnten Antwort bereits aufmerksam gemacht, dass seine Hypothese verschiedenen Thatsachen widerspricht und führte ihm als beliebige Beispiele Folgendes an:

1. Bei der Verdauung einer hauptsächlich aus Kohlenhydraten und Fetten bestehenden Nahrung befindet sich das Protoplasma der Verdauungsdrüsen sicherlich in Thätigkeit und doch steht es fest, dass wenn man einem im Stickstoff-Gleichgewichte befindlichen Manne zu der bis dahin genommenen Nahrung noch eine Zulage von Fett und Kohlenhydrat giebt, wodurch die Thätigkeit des Protoplasmas der Verdauungsdrüsen doch entschieden gesteigert werden muss — die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure nicht nur nicht

steigt, sondern fällt, wie aus Versuchen von Kanéra und mir (Monatsh. f. Ch. 1886. 105 u. ff.) hervorgeht.

2. Bei Leuten, bei denen keine Verdauungsleucocytose auftritt, beobachtet man auch nach Fleischgenuss keine Harnsäurevermehrung, die bei Leuten mit Verdauungsleucocytose auftritt, obwohl das Protoplasma der Verdauungsdrüsen derselben sich doch in Thätigkeit befindet.

3. Bei einer schweren Leukaemie beobachtet man auch im Hungerzustande eine intensive Harnsäureausscheidung, obwohl das Protoplasma, insbesondere der Verdauungsdrüsen, keine besondere Thätigkeit entwickelt.

4. Bei der Inanition beobachtete man auch eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung, obwohl das Protoplasma insbesondere der Verdauungsdrüsen sich kaum in Thätigkeit befindet und sicherlich auch schlecht ernährt ist und augenscheinlich auch die „Resistenz"-einbüsste. Solche und andere ähnliche Thatsachen sind in directem Widerspruch mit der Hypothese des Herrn Prof. Mareš.

Aus diesem Grunde konnte dieselbe nicht als berechtigt angegesehen werden.

Herr Prof. Mareš antwortete auf diese Bemerkungen Folgendes:

ad 1. Dieser Einwand sei nicht gewichtig „denn nicht eine „jede Nahrung muss eine entschieden intensivere Thätigkeit der „Verdauungsdrüsen hervorrufen, sondern diese Thätigkeit hängt in „hohem Grade von der Qualität der Nahrung ab. In dieser Be-„ziehung verweise ich auf die Heidenhain'sche Beurtheilung der „Ladungstheorie von Schiff, welche in neuerer Zeit in Girard „einen entschiedenen Verfechter gefunden hat."

„Andererseits ist die Angabe, dass nach Genuss von Fett und „Kohlenhydraten keine Vermehrung der Harnsäure auftritt, unsicher, „da auch aus den Versuchen von Prof. Horbaczewski hervorgeht, „dass auch nach Genuss vegetabilischer Nahrung eine Vermehrung „der Harnsäure auftritt. . . . Aus dem Versuche mit Kanéra, „welcher durch 70 Tage durch eine gleichmässige Nahrung im „„Stickstoff-Gleichgewichte" erhalten wurde, möchte ich — nichts „Physiologisches ableiten."

Punct 2 übergeht Herr Prof. Mareš mit Schweigen.

Punct 3 ebenso.

ad 4 bemerkt derselbe, dass auch dieser Einwand belanglos sei, „da das Factum selbst, dass in der Inanition eine Vermehrung der „Harnsäure auftritt, vorläufig problematisch, wenigstens nicht all„gemein erwiesen ist.“ Weder die Berichte Lucianis über das Hungern Succis, noch diejenigen von Munk über dasjenige Cettis, sowie von Paton und Stockmann enthalten Angaben über Harnsäurevermehrung. . . . „Uebrigens wenn das sicher„gestellt wäre, könnte ich sagen, dass nach Heidenhain, Rollet „und anderen manchmal bei länger andauernder Inanition eine „Secretion des saueren Magensaftes von selbst auftritt; Schreiber „berichtet in neuester Zeit, dass im Magen eines gesunden Menschen „bei der Inanition regelmässig eine spontane Secretion auftritt. „Uebrigens suche ich den Ursprung der Harnsäure nicht in den „Drüsenzellen allein, sondern in allen Zellen des Körpers, welche „einen vitalen, mit Protoplasmazersetzung verbundenen chemischen „Process zeigen; in der Inanition, wo die einen Organe auf Kosten „der anderen sich ernähren, ist zu einer solchen Zersetzung „Gelegenheit genug.“

Durch diese Bemerkungen glaubt Herr Prof. Mareš die erwähnten Einwände vollkommen widerlegt zu haben.

Es dürfte überflüssig sein, über diese Widerlegungen auch nur ein Wort zu verlieren, da ein jeder Fachmann sich über dieselbe ein Urtheil bilden kann — eine Bemerkung kann aber dennoch nicht unterdrückt werden.

Vor Allem ist es nicht zulässig, die angeführten Thatsachen in ganz ungerechtfertigter Weise, ohne Angabe jedweden Grundes zu bemängeln, nur weil dieselben einer Hypothese widersprechen, und ferner müsste Herr Prof. Mareš die Sache doch ernster nehmen, wenn die ganze Discussion nicht eine ziellose Spielerei werden soll.

Nun soll der vom Herrn Prof. Mareš erhobene Prioritätsanspruch und die Begründung desselben näher untersucht werden.

Herr Prof. Mareš, der früher behauptete, dass unsere Theorien identisch seien, liess nun von dieser Behauptung ab und meint jetzt (so z. B. l. c. p. 15): „Das Princip beider Anschauungen ist jedoch „offenbar gleich, dass nämlich die Harnsäure ein Product der orga- „nisirten Körpergewebe ist und nicht der Nahrungsstoffe. Diese „Idee hatte Niemand vor uns so klar und auf Thatsachen gestützt „ausgesprochen, wie Herr Prof. Horbaczewski zugiebt.“

Vor Allem muss der letzte Passus dieser Behauptung richtiggestellt werden. Ich habe (l. c. p. 1025) behauptet: zu der Ansicht, dass die Harnsäure nicht direct aus Eiweiss entsteht, „gelangten nicht wir zwei, sondern viele vor uns.“ Es ist das offenbar etwas ganz anderes.

Wenn Herr Prof. Mareš meint, dass er der erste gewesen sei, der die Idee ausgesprochen und experimentell nachgewiesen hat, dass die Harnsäure ein Product der organisirten Körpergewebe und nicht der Nahrungsstoffe sei, so befindet er sich in einem Irrthume.

Pflüger (Arch. f. d. ges. Physiol. 10. 151 u. ff.) hat bereits im J. 1875 in seiner geistreichen Hypothese über das Wesen des Lebensprocesses die Idee ganz klar und bestimmt ausgesprochen, dass die Harnsäure, ebenso wie die anderen Stoffwechselproducte nur aus lebendem Eiweiss der Zellen durch Dissociation der Eiweissmolecüle entstehe. Pflüger begründete seine Hypothese und hält die Bildung der Stoffwechselproducte aus Nahrungseiweiss für unmöglich.

Warum Herr Prof. Mareš diese Hypothese nur für die Harnsäure gelten lässt, für andere Stoffwechselproducte dagegen nicht, so namentlich: warum der Harnstoff nach seiner Ansicht direct aus circulirendem Eiweiss entstehen soll, ist weder aus seinen Versuchen noch aus seinen Auseinandersetzungen zu ersehen.

Wenn Herr Prof. Mareš die directe Harnstoffbildung aus Nahrungseiweiss annimmt, so befindet er sich im Widerspruche nicht nur mit Pflüger, sondern auch mit anderen Forschern, die nachgewiesen haben, dass der Harnstoff im Organismus aus einfachen, aus Nahrungseiweiss gebildeten Stoffen, wie Amidosäuren, Amon-

salzen und dergl. auf synthetischem Wege entstehen kann und auch entsteht. Es liegen diesbezüglich sehr zahlreiche und interessante Versuche vor, die hier nicht weiter angeführt werden müssen, die durch die ersten Versuche von Schultzen und Nencki im J. 1872 inaugurirt wurden und deren Schlussstein vorläufig die Versuche von Schröder im J. 1882 an der durchbluteten Leber bilden.

Wenn demnach Herr Prof. Mareš die Unterschiede in der Bildung von Harnsäure und Harnstoff durch die Annahme statuiren will, dass die Harnsäure indirect, während der Harnstoff direct aus Nahrungseiweiss entstehen soll, so ist er auch dazu nicht berechtigt.

Dass Herr Prof. Mareš die Idee von der Harnsäurebildung durch moleculare Veränderungen im Protoplasma auch nicht experimentell begründet hat, wurde früher nachgewiesen. Die zur Begründung dieser Idee angeführten Thatsachen können und müssen sogar in einer ganz anderen Weise gedeutet werden, als es Herr Professor Mareš thut.

Es gebührt demnach die Priorität der Idee, dass die Harnsäure ein Product des Protoplasmas ist, Herrn Prof. Mareš nicht, ebensowenig die Priorität der Idee, dass dieselbe nicht direct aus Nahrungseiweiss entsteht, wie aus Folgendem hervorgeht:

Die Grundlage für die neue Lehre von der Harnsäurebildung im Organismus lieferten die Versuche von v. Knieriem im J. 1877, dann von Meyer und Jaffé und von Schröder, bei welchen es sich zeigte, dass die Harnsäure im Vogelorganismus auf synthetischem Wege aus Amidosäuren und Amonsalzen entstehen kann. Nun suchte man den Ort der Harnsäurebildung, sowie die Art derselben sicher zu stellen, in welcher Richtung die eingehendsten Versuche von v. Schröder und Minkowski ausgeführt wurden. Auf Grund der bekannten Versuche an entleberten Gänsen, kommt der letztere Forscher zum Schlusse, dass im Vogelorganismus die Hauptmasse der Harnsäure durch Synthese aus Amoniak und Milchsäure sich bilde und dass nur ein kleiner Theil derselben aus Xanthinbasen entstehe, während im Säugethierorganismus, wo aus Amoniak Harnstoff entsteht, die Harnsäurebildung nur aus Xanthinbasen vor sich gehen könne.

In demselben Sinne, wie Minkowski, dass die in den Zellen enthaltenen Xanthinbasen oder das Nucleïn Vorstufen der Harnsäure seien, äusserten sich viele Forscher, die ich in meiner Arbeit nenne, und es wurden auch Versuche angestellt, um diese Harnsäurebildung beim Säugethiere direct sicherzustellen. An eine directe Harnsäurebildung aus Nahrungseiweiss hat längst schon Niemand gedacht.

Es muss angenommen werden, dass Herr Prof. Mareš, der sich mit demselben Gegenstande beschäftigte, von Alledem Kenntniss hatte. Seine Abhandlung enthält aber nicht die geringste Andeutung davon und es wird auch nicht der leiseste Versuch gemacht, die Ansichten anderer Forscher mit seinen Beobachtungen in Einklang und Zusammenhang zu bringen, es wird nicht einmal die Vermuthung ausgesprochen, dass vielleicht das Nucleïn oder die Xanthinbasen, die doch Bestandtheile der Zellen sind, bei der Zellenthätigkeit Harnsäure liefern könnten.

Sobald ich aber durch Versuche, die sich an die früher erwähnten Beobachtungen anlehnen und mit den Versuchen von Herrn Prof. Mareš gar nicht zusammenhängen, gezeigt habe, in welcher Weise die Beziehungen des Nucleïns und der Xanthinbasen zu der Harnsäurebildung zurechtgelegt werden könnten, und die weiteren Consequenzen, die sich doch von selbst ergeben, betreffend die Rolle der Zellen als Nucleïnträger bei der Harnsäurebildung daraus zog, meldet sich sofort Herr Prof. Mareš und behauptet, er hätte „im Principe dieselbe Anschauung“ vor 5 Jahren ausgesprochen und experimentell erwiesen.

Es war demnach schon vor dem Erscheinen der Arbeit des Herrn Prof. Mareš die Ansicht begründet, dass die Harnsäure nicht direct aus Eiweiss, sondern aus bestimmten Bestandtheilen der Zellen entstehe, die aber Herr Prof. Mareš gänzlich ausser Acht liess und deren Bedeutung er gar nicht erfasste.

Auch die Behauptung des Herrn Prof. Mareš, dass er zuerst die Unrichtigkeit der alten Hypothese, dass die Harnsäure ein Zwischenproduct der Harnstoffbildung im Organismus sei, nachwies, entspricht nicht den Thatsachen. Die erwähnte Hypothese war schon vor langer Zeit, insbesondere seit den Untersuchungen von Senator (Virch. Arch. 72. 35, **1868**), und Naunyn und Riess (Du-Bois-Reymond's Arch. **1869**. 381) als ganz unzulänglich auf-

gegeben, während Herr Prof. Mareš dieselbe noch im J. 1886 (Sbornik lék. I. p. 263) zu begründen suchte und auf Grund von Versuchen mit reichlicher Wasserzufuhr in den Organismus, bei welchen eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung sich zeigte, als berechtigt erachtete. Ohne darauf näher einzugehen, sei hier nur constatirt, dass an der erwähnten alten Hypothese vom Herrn Prof. Mareš noch damals festgehalten wurde, als die Unhaltbarkeit derselben lange vorher erwiesen war. —

Nun müssen noch die thatsächlichen Versuchsergebnisse des Herrn Prof. Mareš besprochen werden.

Aus den von Herrn Prof. Mareš angeführten Thatsachen ergiebt sich mit Bestimmtheit, dass die Harnsäurebildung von der Nahrung verhältnissmässig unabhängig ist.

Das Verdienst diese Thatsache zuerst festgestellt zu haben, gebührt aber auch nicht Herrn Prof. Mareš, sondern H. Ranke, der schon im J. 1858 (Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen etc., München 1858) ganz dasselbe beobachtete. Aus den Versuchen über den Einfluss der Nahrung auf die Harnsäure- und Harnstoff-Ausscheidung schliesst Ranke p. 13: „dass die Harnsäureausscheidung von der Art der „genossenen Nahrung verhältnissmässig unabhängig, durch Nahrungs- „aufnahme überhaupt aber (abgesehen von der Art des Genossenen) „eine bedeutende Vermehrung erleidet.“ . . .

Ranke meint daher, dass diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch den Verdauungsact als solchen hervorgerufen wird. Diese Versuche wurden später von Haig — in neuerer Zeit auch von anderen bestätigt.

Nun fand Herr Prof. Mareš bei seinen Versuchen mit Fleischnahrungseinfuhr dasselbe, schloss auch, dass die Harnsäurebildung von der Nahrung verhältnissmässig unabhängig ist — nur deutete er diesen Befund nicht wie Ranke, sondern in der Weise, dass diese Harnsäurevermehrung besonders durch die Thätigkeit der Verdauungsdrüsen bedingt ist. Diese Deutung ist zwar neu, aber unzulänglich.

Sonderbar ist es jedenfalls, dass, obzwar Herr Prof. Mareš bei seinen eben genannten Versuchen zu ganz denselben Resultaten wie

Ranke und später Haig gelangte, er es doch nicht für angemessen hielt, davon auch nur eine Erwähnung zu thun.

In gleicher Weise ignorirt Herr Prof. Mareš in seiner Arbeit andere Beobachtungen und die auf Grund von solchen von anderen Forschern ausgesprochenen Ansichten über die Harnsäurebildung im Organismus gänzlich, obzwar diese z. Th. sogar noch bestimmter lauten, als die Theorie des Herrn Prof. Mareš.

Ein derartiges Vorgehen ist an sich ungerechtfertigt und berechtigt auch Herrn Prof. Mareš keineswegs dazu, die Priorität dieser Ansichten für sich in Anspruch nehmen zu dürfen.

Wird nun das Ganze in Kürze resumirt, so ergiebt sich Folgendes:

1. Die Theorie des Herrn Prof. Mareš ist vor Allem nicht neu.

2. Das wichtigste thatsächlichste Ergebniss der Versuche des Herrn Prof. Mareš: Verhältnissmässige Unabhängigkeit der Harnsäurebildung von der Nahrung, ist auch nicht neu.

3. Die besagte Theorie ist so allgemein, dass durch dieselbe keine bestimmten neuen Anhaltspunkte für die Erkenntniss der Harnsäurebildung im Organismus erwachsen, und erscheint diese Theorie durch die schon früher ausgebildete Anschauung, dass die Harnsäure aus den in den Zellen enthaltenen Xanthinbasen oder aus dem Nucleïn entsteht, bereits überholt.

4. Diese Theorie ist unzulänglich.

Es gebührt demnach die Priorität der Idee, dass die Harnsäure nicht direct aus Eiweiss entsteht, dass ihre Bildung von der Nahrung verhältnissmässig unabhängig ist, dass sie ein Product der Zellen ist, dass sie aus dem in den Zellen enthaltenen Nucleïn entsteht ebenso wenig Herrn Prof. **Mareš**, wie mir. Diesen Verhältnissen wurde in meiner Arbeit Rechnung getragen und Herr Prof. Mareš wurde auf dieselben bereits einmal in Kürze aufmerksam gemacht.

Aus diesem Grunde konnte die Priorität dieser allgemeinen Ideen über die Harnsäurebildung Herrn Prof. Mareš nicht zuerkannt werden, und es erscheint daher der von ihm erhobene Prioritätsanspruch vollkommen gegenstandslos und unberechtigt.

In der speziellen Auffassung und Deutung einzelner Thatsachen und den sich daraus ergebenden Consequenzen weicht meine Theorie von den früheren Ansichten ab — diese neue Anschauung bekämpft aber Herr Prof. Mareš.

Die thatsächlichen Versuchsergebnisse des Herrn Prof. Mareš, durch die z. Th. ältere Beobachtungen bestätigt und erweitert, z. Th. neue Thatsachen, wie die Pilocarpinwirkung, gefördert wurden, habe ich in meiner Arbeit gewürdigt und hervorgehoben.

Daraus ergiebt sich, dass die Behauptung des Herrn Prof. Mareš, dass seine Arbeit „verschwiegen" wurde, den Thatsachen nicht entspricht.

Zu welchem Zwecke und mit welcher Berechtigung überhaupt die ganze Polemik vom Herrn Prof. Mareš eingeleitet wurde, ist unter solchen Umständen nicht recht einzusehen.

Prag im April 1892.

Die vorstehende Entgegnung wurde der naturwissenschaftlichen Classe der Kaiserlichen Academie der Wissenschaften in Wien mit dem Ersuchen um die Aufnahme in die Academie-Berichte, in welchen der polemische Artikel, welcher dieselbe veranlasste, erschien, übergeben, wurde aber von der Academie nicht aufgenommen.

Der Vorgang, dass ein ausschliesslich polemischer Artikel gegen eine in den Sitzungsberichten der Academie erschienene Untersuchung aufgenommen, dass dagegen die Aufnahme der Entgegnung auf diesen Artikel verweigert wird, ist an sich ausserordentlich seltsam und dürfte sonst kaum vorkommen, da vorläufig in der ganzen Welt noch immer der Grundsatz gilt: „audiatur et altera pars."

Druck von Carl Ritter in Wiesbaden.





